

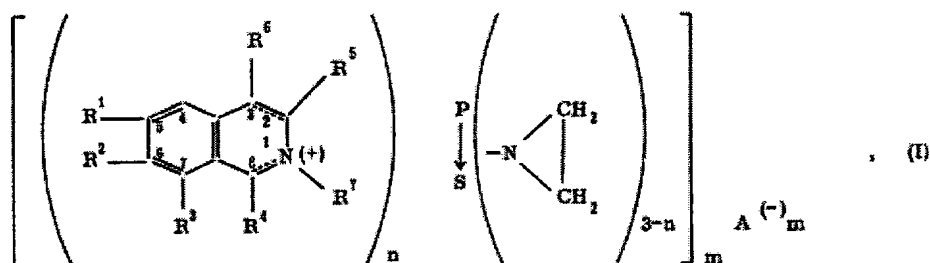
**AT 354644B:**

**Title:** Method for the manufacture of novel salts of alkaloid derivatives of thiophosphoric acid.

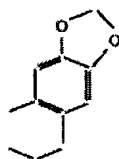
**Contents:**

Alkaloid derivatives of thiophosphoric acid are known including derivatives based on alkaloids obtained from Greater Celandine L. Also known is that these substances have cytostatic properties. The main drawback with these compounds is that they are not or only poorly water-soluble and for that reason need to be dissolved in organic solvents.

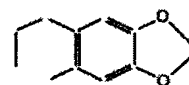
It has surprisingly turned out that these derivatives may be simply transformed into a water-soluble form without reducing their pharmaceutical efficacy by transforming them into their salts from pharmaceutically acceptable acids. It is therefore an object of the invention to provide a method of manufacturing novel alkaloid derivatives of thiophosphoric acid of the general formula



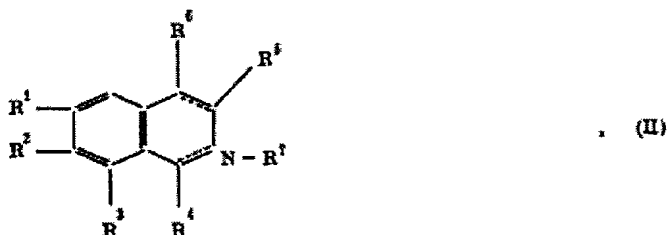
wherein  $n=1, 2$ , or  $3$ ;  $R^1, R^2, R^3$  = independently from each other either hydrogen or methoxy, wherein  $R^1$  and  $R^2$  or  $R^2$  and  $R^3$  together may also form a methylenedioxy group;  $R^4$ =hydrogen, hydroxy or methyl; and if  $R^6$  = hydrogen then  $R^5$  and  $R^7$  will together form the group



or, if  $R^7$  = methyl then  $R^5$  and  $R^6$  will represent the group



and wherein at positions 1,8 and/or 2,3 a double bond may be present; and A is a monovalent or equivalent part of a polyvalent anion, wherein one or more alkaloids of the formula



wherein  $R^1$  through  $R^7$  have the same meaning as in formula (I) with thiophosphoric acid ethyleneimide, the method being characterized in that during

or after said reaction it is done in the presence of a sufficient amount of an acidic anion suitable for salt formation.

Although the reaction may be carried out with any pharmaceutically acceptable acid it is preferred for economic reasons to use hydrochloric acid or alkaloid hydrochloride to obtain the desired hydrochlorides. The novel derivatives are no different from their corresponding basic (i.e. alkaline) compounds.

Suitable alkaloid salts of formula II are the salts, particularly the hydrochlorides, of berberine, sanguinarine as well as the total alkaloids of Greater Celandine.

Reaction: the alkaloid salts are reacted with the thiophosphoric acid imide typically in a solvent or solvent mixture, at increased temperature. The reaction of the alkaloid thiophosphoric acid amide base with the desired acid is typically carried out in an organic solvent, wherein after salt formation the respective salt precipitates or may be extracted into an aqueous phase by solvent extraction using water or an aqueous acid.

Example 1 discloses a reaction between thiophosphoric acid tri-(N-sanguinarinol) ethylamide and hydrogen chloride gas in benzene as a solvent.

Example 2 discloses a reaction between berberine hydrochloride and thiophosphoric acid amide in water-free dioxane as a solvent.

Example 3 discloses a reaction between hydrogen chloride gas and a total of alkaloids of Greater Celandine in combination with thiophosphoric acid triethylene amide, in a solvent mixture of anhydrous ether and dichloroethane.



ÖSTERREICHISCHES  
PATENTAMT

Ⓔ Klasse: 30 L 002  
Ⓔ Int.Cl<sup>2</sup>: C07D 491/00

Ⓔ AT PATENTSCHRIFT Ⓔ Nr. 354 644

Ⓔ Patentinhaber: NOWICKY WASSILI  
WIEN ÖSTERREICH

Ⓔ Gegenstand: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN SALZEN  
VON ALKALOIDDERIVATEN VON THIOPHOSPHORSÄURE

Ⓔ Zusatz zu Patent Nr.

Ⓔ Ausscheidung aus:

Ⓔ Ⓔ Angemeldet am: 1975 12 19, 9723/75

Ⓔ Ausstellungspriorität:

Ⓔ Ⓔ Ⓔ Unionspriorität:

Ⓔ Beginn der Patentdauer: 1979 06 15

Ⓔ Längste mögliche Dauer:

Ⓔ Ausgegeben am: 1980 01 25

Ⓔ Erfinder:

Ⓔ Abhängigkeit:

Ⓔ Druckschriften, die zur Abgrenzung vom Stand der Technik in Betracht gezogen wurden:

DD-PS 85076 DE-OS2028330

AT 354 644

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Salzen von Alkaloidderivaten von Thiophosphorsäure.

Die neuen Salze besitzen eine pharmakologische Wirksamkeit und können als Cytostatika Verwendung finden. Weiterhin können die neuen Verbindungen auch als Mutagene und schließlich als Schädlingsbekämpfungsmittel eingesetzt werden.

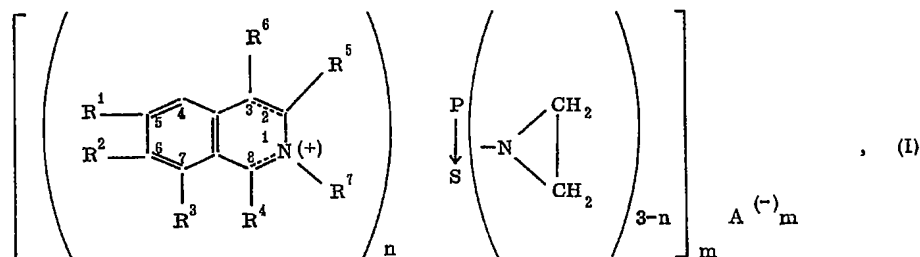
Alkaloidderivate von Thiophosphorsäure in Form der freien Basen sind bereits bekannt. Beispiele derartiger bekannter Derivate sind Thiophosphorsäure-di-(äthylenimido)-N-berberinol-äthylamid, Thiophosphorsäure-tri-(N-sanguinarinol)-äthylamid sowie Thiophosphorsäureamidoderivate der Gesamtalkaloide der kondensierten Isochinolinsysteme des großen Schöllkrautes.

10 Alle diese Verbindungen besitzen eine cytostatische Wirksamkeit; es haftet ihnen jedoch der Nachteil an, daß sie in Wasser nur schwer löslich sind und sie daher zur pharmakologischen Anwendung in organischen Lösungsmitteln gelöst werden müssen. Als besonders geeignet hat sich für ihre Lösung ein Lösungsmittelgemisch von 1,5 Teilen Wasser, 1,5 Teilen Polyäthylenglykol mit einem Molgewicht von 400 und 2 Teilen Dimethylsulfoxyd erwiesen.

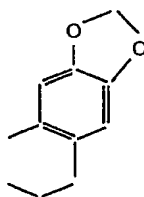
15 Abgesehen davon, daß die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel insbesondere für die Zubereitung von Injektionslösungen stets der Verwendung von organischen Lösungsmitteln für den gleichen Zweck vorzuziehen ist, hat sich nun in letzter Zeit herausgestellt, daß insbesondere Dimethylsulfoxyd zur Verwendung für pharmazeutische Zwecke ungeeignet ist, da es toxische Wirkungen entfaltet. Es hat sich nun überraschenderweise herausgestellt, daß man die oben genannten Wirkstoffe, ohne daß sie dabei ihre cytostatische Wirkung einbüßen bzw. unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, in eine leicht wasserlösliche Form überführen kann, wenn man sie in ihre Salze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren überführt.

Diese Tatsache ist um so überraschender, als die Tatsache der Löslichkeit der Basen in Säuren bereits bekannt ist; trotzdem wurde jedoch bisher nicht versucht, die Salze der Basen herzustellen und als Injektionslösungen zu verwenden.

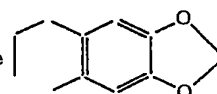
25 Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von neuen Alkaloidderivaten von Thiophosphorsäure der allgemeinen Formel



worin n 1, 2 oder 3 ist; m 1, 2 oder 3 bedeutet; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder Methoxy bedeuten, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen auch eine Methylendioxygruppe darstellen können; R<sup>4</sup> Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl bedeutet; und, wenn R<sup>6</sup> Wasserstoff ist, R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup> zusammen die Gruppe

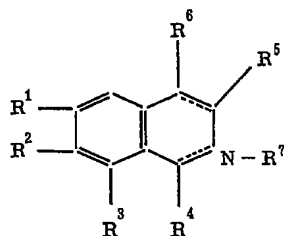


bilden; oder, wenn R<sup>7</sup> eine Methylgruppe bedeutet, die Gruppen R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die Gruppe



darstellen; und in Stellung 1, 8 und/oder 2, 3 eine Doppelbindung vorhanden sein kann; und A ein einwertiges 35 oder den äquivalenten Teil eines mehrwertigen Anions bedeutet, wobei ein oder mehrere Alkaloide der

Formel



, (II)

worin R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> die obige Bedeutung haben, mit Thiophosphorsäureäthylenimid umgesetzt werden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß während oder nach der Umsetzung in Anwesenheit einer zur Salzbildung hinreichenden Menge eines Säureanions gearbeitet wird.

Obwohl das erfindungsgemäße Verfahren praktisch mit jeder pharmazeutisch unbedenklichen Säure, die an sich hinreichend wasserlöslich ist und damit hinreichend wasserlösliche Salze liefert, durchgeführt werden kann, wird es aus ökonomischen Gründen vorzugsweise unter Verwendung von Salzsäure bzw. des Alkaloid-hydrochlorids durchgeführt, wodurch die entsprechenden Hydrochloride entstehen.

Die erfindungsgemäß erhältlichen neuen Alkaloidthiophosphorsäureamid-Salze unterscheiden sich in ihrer cytostatischen und damit pharmakologischen Wirksamkeit nicht von den entsprechenden Basen; sie sind jedoch im Hinblick auf ihre wesentlich bessere Wasserlöslichkeit leichter und exakter zu dosieren, und es treten keine, den bisher notwendigerweise verwendeten organischen Lösungsmitteln zuzuschreibenden störenden Nebeneffekte auf.

Als Alkaloidsalze der Formel (II) kommen vor allem Salze, insbesondere das Hydrochlorid, von Berberin, von Sanguinarin sowie schließlich die Salze der Alkaloide des großen Schöllkrautes in Frage.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch Umsetzung der Alkaloidsalze mit dem Thiophosphorsäureamid, zweckmäßig in einem Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch, bei erhöhter Temperatur durchgeführt; die Umsetzung der Alkaloidthiophosphorsäureamidbase mit der jeweils gewünschten Säure wird zweckmäßig in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt, wobei nach Salzbildung das jeweilige Salz ausfällt bzw. durch Ausschütteln mit Wasser oder wässriger Säure in die wässrige Lösung extrahiert werden kann.

Die folgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern, ohne daß dieses jedoch hierauf beschränkt sein soll.

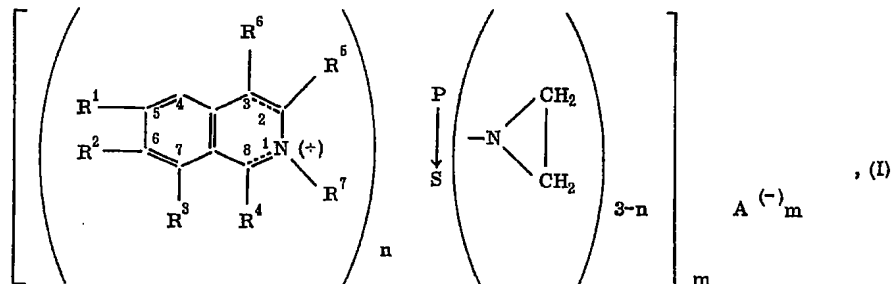
**Beispiel 1:** 1 g Thiophosphorsäure-tri-(N-sanguinarinol)-äthylamid wird in 400 ml Benzol gelöst. Durch die Lösung wird HCl-Gas durchgeleitet. Nach kurzer Zeit beginnt das Hydrochlorid auszufallen. Die mit Salzsäure gesättigte Benzollösung wird über Nacht stehengelassen, anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand, das Thiophosphorsäure-tri-(N-sanguinarinol)-äthylamid-hydrochlorid ist leicht und vollständig wasserlöslich. Fp. 220 bis 221°C.

**Beispiel 2:** 5 mMol Berberinhydrochlorid und 10 mMol Thiophosphorsäureamid werden in 500 ml wasserfreiem Dioxan 2 h lang am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit Aktivkohle entfärbt, die Kohle abfiltriert und die erhaltene klare Lösung im Vakuum eingedampft. Als Rückstand erhält man 2 g Thiophosphorsäure-di-(äthylenimido)-N-berberinäthylamidhydrochlorid, welches in organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich, in Wasser jedoch gut löslich ist. Fp. 204 bis 205°C.

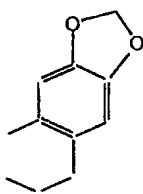
**Beispiel 3:** 3,6 g Gesamtalkaloide des großen Schöllkrautes und 4 g Thiophosphorsäure-triäthylenamid werden in einem Gemisch aus 50 Vol.-Teilen wasserfreiem Äther und 50 Vol.-Teilen Dichloräthan gelöst; die Lösung wird mit HCl-Gas gesättigt und über Nacht stehen gelassen. Das ausgefallene Hydrochlorid, ein gelbes, hygroskopisches Pulver, wird abfiltriert und im Vakuumexsiccator über Silikagel getrocknet. Es ist in Wasser sehr leicht löslich. Schmelzintervall 39 bis 42°C, 215 bis 228°C, Zersetzung bei 285 bis 350°C.

PATENTANSPRUCH:

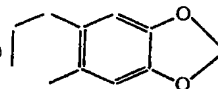
Verfahren zur Herstellung von neuen Alkaloidderivaten von Thiophosphorsäure der allgemeinen Formel



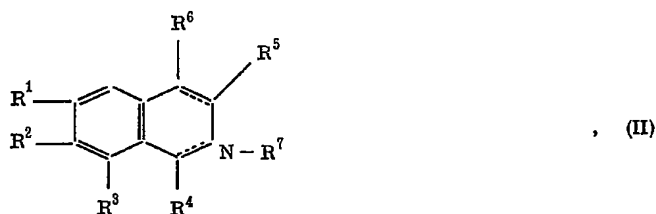
worin  $n$  1, 2 oder 3 ist;  $m$  1, 2 oder 3 bedeutet;  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder Methoxy bedeuten, wobei  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  zusammen auch eine Methylendioxygruppe darstellen können;  $\text{R}^4$  Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl bedeutet; und, wenn  $\text{R}^6$  Wasserstoff ist,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^7$  zusammen die Gruppe



bilden; oder, wenn  $\text{R}^7$  eine Methylgruppe bedeutet, die Gruppen  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  die Gruppe



darstellen; und in Stellung 1, 8 und/oder 2, 3 eine Doppelbindung vorhanden sein kann; und  $\text{A}$  ein einwertiges oder den äquivalenten Teil eines mehrwertigen Anions bedeutet, wobei ein oder mehrere Alkaloide der Formel



worin  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^7$  die obige Bedeutung haben, mit Thiophosphorsäureäthylenimid umgesetzt werden, dadurch gekennzeichnet, daß während oder nach der Umsetzung in Anwesenheit einer zur Salzbildung hinreichenden Menge eines Säureanions gearbeitet wird.